

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



BU

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07D 493/04 // (C07D 493/04, 313:00, 303:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/38192 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. September 1998 (03.09.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/01060		(81) Bestimmungstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), curasasches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Februar 1998 (25.02.98)		(30) Prioritätsdaten: 197 07 505.3 25. Februar 1997 (25.02.97) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten außer US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE).		(72) Erfinder; und (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖFLE, Gerhard [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE); SE- FKOW, Michael [DE/DE]; Am Neuen Palais 10, D-14469 Potsdam (DE).	
(74) Anschrift: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		(75) Veröffentlichung <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: EPOTHILONES WITH A MODIFIED SIDE CHAIN

(54) Bezeichnung: SEITENKETTENMODIFIZIERTE EPOTHILONE

(57) Abstract

Disclosed are epothilones with a modified side chain.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft seitenkettenmodifizierte Epothilone.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopftönen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Letsche	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Somalia
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SR	Sri Lanka
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Mazedonien	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GS	Georgien	MU	Kap Verde Inseln	TG	Togo
BB	Barbados	GE	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	GN	Gabun	ME	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Wroglien	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Rewanda	IR	Irland	MR	Massawista	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IS	Iceland	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IT	Italien	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	VU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KR	Republik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KZ	Kirgisistan	PT	Portugal		
CV	Chile	LC	St. Lucia	R	Rumänien		
CU	Kuba	LI	Liberia	RU	Russische Föderation		
CR	Costarische Republik	LK	Sri Lanka	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LR	Liberia	SE	Schweden		
DK	Dänemark			SG	Singapur		
EE	Eesti						

Seitenkettenmodifizierte Epothilone

Epothilone A und B sind bekannt; vgl. beispielsweise DE 4 138 042 und PCT/EP 96/05 080.

Die Erfindung betrifft nun ein Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgeht und

- a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder
- b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder
- c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man bei

- Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder bei
- Methode (c) mit einer Persäure oder einem Dioxiran epoxidiert.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abfängt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man mit Butyllithium metalliert.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

Schließlich betrifft die Erfindung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Verbindungen.

- 3 -

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder

- (i) 3,7-geschützte Ep thilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
- (ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stellung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und

gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyliodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houben-Weyl, Band E7b, Seite 646.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Raktion mit einem aktivierten Carbonsäured zivat durchführt, insbesondere Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

Versuch 1: Diepoxyepothilon A. (1a)

Eine Lösung von Epothil n A (5 mg, 10 μmol) in Aceton (1 ml) wurde bei 0 °C mit Dimethyl-dioxiran (0.4 ml, 28 μmol , 0.07 M in Aceton) versetzt. Die Lösung wurde über einige Stunden auf Raumtemperatur gebracht und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Da nach DC noch Edukt vorhanden war, wurde weiteres Dimethyldioxiran (0.25 ml, 17 μmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch erneut 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mittels PSC (0.25 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂) gereinigt. Es wurden isoliert:

1. 1.4 mg (27%) Diepoxyepothilon A (3:2 Epimerengemisch an C16-C17). R_f: 0.63 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 6.79 (Isomer 1) und 7.39 (Isomer 2) min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M⁺); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale, Isomer 1): δ = 6.96 (s, 1H, H-19), 5.48 (dd, J = 12.2 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.37 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.10 (s, 1H, H-17), 3.67 (dd, J = 5.6 und 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.6 und 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.00 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.88 (dt, J = 8.6 und 3.6 Hz, 1H, H-12), 2.71 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 13.7 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 1.41 (s, 3H, H-22), 1.27 (s, 3H, H-26), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.08 (s, 3H, H-23), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25); (Isomer 2) δ = 6.98 (s, 1H, H-19), 5.11 (dd, J = 11.7 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.27 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.14 (s, 1H, H-17), 3.06 (qd, J = 6.6 und 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.31 (dt, J = 14.7 und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.36 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.07 (s, 3H, H-23).
2. 0.8 mg (16%) Epothilon A N-Oxid. R_f: 0.44 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 4.25 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M⁺); ¹H-NMR: siehe Methode 1

Versuch 2: Dihydroepothilon A. (1c)

Zu einer Lösung von Epothilon A (11 mg, 22 μmol) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (5 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H₂-Atmosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 20 h unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂). Es wurden isoliert:

1. 0.5 mg (5%) Dihydroepothilon A. R_f: 0.60 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 10.80 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 496 (M⁺), 478, 408, 308; ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, H-19), 5.23 (dd, J = 12.4 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.42 (ddd, J = 11.7, 6.6 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.70 (ddd, J = 5, 3 und 2 Hz, 1H, H-7), 3.12 (qd, J = 6.6 und 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17a), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.91 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.6 Hz, 1H, H-12), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 13.7 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-17b), 2.19 (m, 1H, H-16), 2.13 (dd, J = 13.7 und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 1.35 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.09 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-26).

2. 8 mg (72%) 15-Deoxy-dihydroepothilonsäure. R_f: 0.10 (10% MeOH:CH₂Cl₂).

Versuch 3: 16-Hydroxyepothilon A. (1b)

Zu einer Lösung von Diepoxyepothilon A (7 mg, 14 μmol), 1:1 Epimerengemisch an C-16) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (10 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H₂-Atmosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 80 h unter einer H₂-Atmosphäre geführt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂). Es wurden isoliert:

1. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 1). R_f: 0.38 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 6.65 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 mL/min); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 6.85 (s, 1H, H-19), 5.02 (dd, J = 11.7 und 2.0 Hz, 1H, H-15), 4.38 (dbr, J = 11.2 Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, J = 4 und 3 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.8 und 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17a), 2.89 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-17b), 2.89 (ddd, J = 10.2, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.81 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-12), 2.70 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 15.8 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.14 (dd, J = 15.8 und 2.0 Hz, 1H, H-2b), 2.08 (dt, J = 14.3 und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.25 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25).

2. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 2). R_f: 0.31 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 6.10 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 mL/min); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 6.85 (s, 1H, H-19), 5.21 (dd, J = 11.3 und 1.9 Hz, 1H, H-15), 4.42 (dbr, J = 10.5 Hz, 1H, H-3), 3.71 (sbr, 1H, H-7), 3.21 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17a), 3.13 (qd, J = 6.8 und 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.09 (dt, J = 9.8 und 3.4 Hz, 1H, H-13), 2.87 (dt, J = 9.4 und 3.0 Hz, 1H, H-12), 2.73 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-17b), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.63 (dd, J = 16.6 und 11.7 Hz, 1H, H-2a),

2.27 (dt, $J = 14.7$ und 2.3 Hz, 1H, H-14a), 2.24 (dd, $J = 16.6$ und 2.6 Hz, 1H, H-2b), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.22 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-25).

Epothilon A-N-oxid (2a): Zu 100 mg Epothilon A in 1 ml Dichlormethan werden 100 mg 70%ige *m*-Chlorperbenzoësäure in 0.5 ml Dichlormethan gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Natruiumsulfatlösung zur Zerstörung von überschüssiger Persäure und Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird i. Vak abgedampft, der Rückstand durch präparative HPLC an einer Nucleosil RP-18 Säule (250 x 20 mm, Laufmittel Methanol/Wasser 60 : 40) aufgetrennt. Ausbeute 60 mg farbloses Öl.

R_f - 0.60 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 1:1);

ESI-MS (neg. Ionen) m/z 510;

UV (Methanol); lamda max. 240nm;

¹³C-NMR (CDCl₃): C-1 70.5, C-2 39.9, C-3 70.8, C-4 55.1, C-5 221.4, C-6 40.9, C-7 72.9, C-8 37.6, C-9 31.8, C-10 22.8, C-11 28.0, C-12 58.0, C-13 55.8, C-14 32.2, C-15 75.5, C-16 144.5, C-17 111.4, C-18 143.4, C-19 110.3, C-20 145.6, C-21 13.5, C-22 15.4, C-23 23.3, C-24 12.0, C-25 16.5, C-27 18.2 ppm;

21-Acetoxyepothilon A (= 21-Acetylepothilon E) (3a): Zu 50 mg Epothilon A-N-oxid (2a) in 0.5 ml Dichlormethan werden 0.05 ml 2,6-Di-tert.-butylpyridin und 0.1 ml Acetanhydrid gegeben. Nach 15 Minuten Erwärmen auf 75°C werden im Vakuum Lösungsmittel und Reagenzien abgedampft, der Rückstand durch präparative HPLC an Nucleosil RP-18 (250 x 20 mm, Laufmittel Methanol / Wasser 60 : 40) aufgetrennt. Ausbeute 30 mg farbloses Öl.

R_f - 0.50 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5);

ESI-MS (neg. Ionen): m/z 552;

UV (Methanol) lamda max. 210, 250 nm;

H-NMR (CDCl₃, gegenüber 2a veränderte Signale): 15-H 5.45 dd, 17-H 6.60 s, 19-H 7.15 s, 21-H, 5.35 s, CH₃CO 2.15 s ppm.

Epothilon E (3b): Zu 10 mg 21-Acetoxyepothilon A (3a) in 0.5 ml Methanol gibt man 1 Tropfen konz. Ammoniaklösung, erwärmt 1 Stunde auf 40°C und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wird durch preparative DC aufgetrennt. Ausbeute 6mg, identisch mit einer authentischen Probe Epothilon E.

Versuch 4: 19-Methylepothilon A. (4b)

Eine Lösung von Epothilon A (15 mg, 30 µmol) in THF (1 ml) wurde bei -90 °C mit *n*-Butyllithium (100 µl, 160 µmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung färbte sich sofort goldorange. Nach 15 min Rühren bei -90 °C wurde die Reaktionslösung mit Methyljodid (100 µl, 1.6 mmol) versetzt. Die resultierende schwach grünlichgelbe Lösung wurde auf -30 °C erwärmt und mit pH = 7.0 Puffer (2 ml) gequenstzt. Mit 0.1 N Salzsäure wurde die Emulsion auf pH 6 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, MeOH:H₂O 65:35). Es wurden isoliert:

1. 2.5 mg (17%) 19-Methylepothilon A. R_f 0.50 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 11.70 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 508 (M⁺), 420, 320; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 6.41 (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 9.0 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.15 (dd, J = 10.5 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.20 (qd, J = 6.8 und 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.04 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-12), 2.61 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 14.4 und 10.5 Hz, 1H, H-2a), 2.38 (dd, J = 14.4 und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 2.32 (s, 3H, H-27), 2.15 (ddd, J = 15.1, 3.8 und 3.0 Hz, 1H, H-14a), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H-26), 1.91 (dt, J = 15.1 und 8.8 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.10 (s, 3H, H-23), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

2. ca. 50% Epothilon A

Versuch 5: 19-Bromepothilon A. (4a)

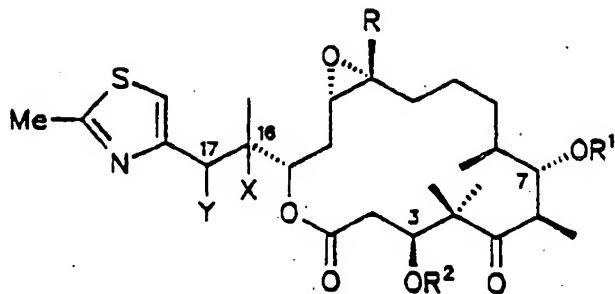
Eine Lösung von Epothilon A (25 mg, 50 µmol) in THF (2.5 ml) wurde bei -90 °C mit *n*-Butyllithium (160 µl, 225 µmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung färbte sich sofort

g Idorang . Nach 15 min Röhren bei -90 °C wurde N-Bromsuccinimid (27 mg, 150 µmol), gelöst in THF (0.5 ml), hinzugegeben. Die Lösung entfärbte sich langsam. Die nun schwach bräunliche Reaktionsmischung wurde auf -30 °C erwärmt und mit 0.1 N Salzsäure (1 ml) auf pH 6.5 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, MeOH:H₂O 65:35). Es wurden isoliert:
1. 2.6 mg (9%) 19-Bromepothilon A. R_f: 0.53 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 20.78 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 574 und 572 (M⁺). 556, 554, 468, 466, 386, 384, 341; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 6.43 (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 8.7 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.13 (ddd, J = 9.4, 6.0 und 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 3.22 (qd, J = 6.8 und 5.3 Hz, 1H, H-6), 3.05 (dt, J = 8.3 und 4.1 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.7 Hz, 1H, H-12), 2.66 (s, 3H, H-21), 2.55 (dd, J = 14.7 und 9.4 Hz, 1H, H-2a), 2.47 (dd, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-2b), 2.16 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-26), 2.14 (dt, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-14a), 1.90 (dt, J = 15 und 8.3 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.11 (s, 3H, H-23), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

2. ca. 60% Epothilon A.

- 9 -

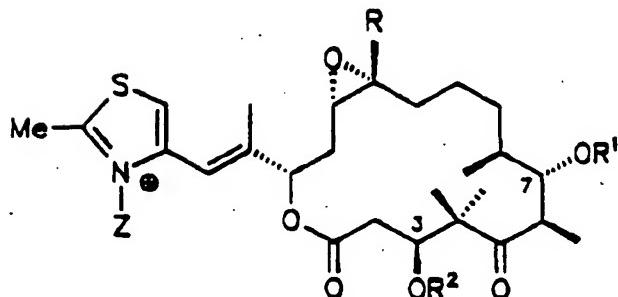
Synthesebeispiele 1a bis 5a



1a $R^1, R^2 = H, X, Y = -O-$, $R = H$

b $R^1, R^2 = H, X = OH, Y = H, R = H$

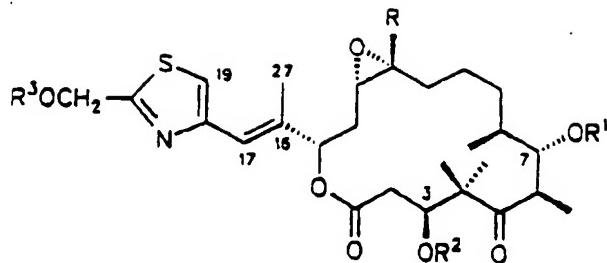
c $R^1, R^2 = H, X = H, Y = H, R = H$



2a $R^1, R^2 = H, Z = O^-$, $R = H$

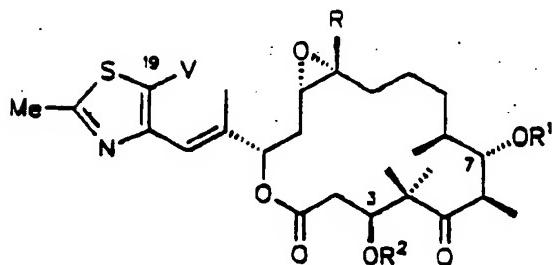
b $R^1, R^2 = H, Z = OCH_3, BF_4^-$, $R = H$

- 10 -



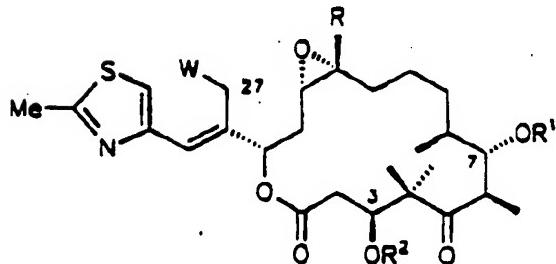
3a $R^1, R^2 = H, R^3 = \text{Acetyl}$, $R = H$

b $R^1, R^2, R^3 = H$, $R = H$



4a $R^1, R^2 = H, V = Br$, $R = H$

b $V = CH_3, R^1, R^2 = H$, $R = H$



5a $R^1, R^2 = H, W = OH$, $R = H$

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgent und
 - a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder
 - b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder
 - c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei
 - Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder bei
 - Methode (c) mit einer Persäure oder einem Dioxiran epoxidiert.

- 12 -

3. Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder

- (i) 3,7-g schützt Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
(ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stellung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und

gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid auf an sich bekannter Weise einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

4. Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyliodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat.

6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houben-Weyl, Band E7b, Seite 646.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit einem aktivierten Carbonsäuretrivat durchführt, insbesondere Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

- 13 -

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.
10. Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abhängt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Butyllithium metalliert.
12. Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

- 14 -

14. Verbindungen, erhaltlich nach einem Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 93/01060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D493/04 // (C07D493/04, 313:00, 303:00)

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 10121 A (GBF) 27 May 1993 see claim 1 & DE 41 38 042 A (GBF) 27 May 1993 cited in the application	1
P,A	K.C. NICOLAOU ET AL.: "Designed epothilones: combinatorial synthesis, tubulin assembly properties, and cytotoxic action against taxol-resistant tumor cells" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., vol. 36, no. 19, 1997, WEINHEIM DE, pages 2097-2103, XP002070869 see table 1	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *C* document which may throw doubts on priority claims of or which is cited to establish the publication date of another document or other specific reason (as specified)
- *D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *E* document disclosed prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 July 1998

Date of mailing of the international search report

29/07/1998

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5818 Patentzaan 2
NL - 2280 MV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tel: 31 851 000 NL
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Alfredo Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Entered Application No
PCT/EP 98/01060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-1993 15-06-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

UNDP/EP - 10 AUSZUGSENGE
PCT/EP 98/01060

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D493/04 // (C07D493/04.313:00.303:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Wissenszweig(e): Klassifikationssystem und Klasse (Klassenzusammensetzung)
IPK 6 C07D

Recherchierte oder nicht zum Mindestmaßstab gehörende Veröffentlichungen, sowie diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESCHIENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, sofern erforderlich unter Angabe der in Bezug stehenden Zeile	Betr. Anspruch A1
A	WO 93 10121 A (GBF) 27.Mai 1993 siehe Anspruch 1 & DE 41 38 042 A (GBF) 27.Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt	1
P,A	K.C. NICOLAOU ET AL.: "Designed epothilones: combinatorial synthesis, tubulin assembly properties, and cytotoxic action against taxol-resistant tumor cells" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., Bd. 36, Nr. 19, 1997. WEINHEIM DE. Seiten 2097-2103. XP002070869 siehe Tabelle 1	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentrechte

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik darstellt, aber nicht als besondere Invention erachtet wird

"B" älteres Dokument, das jedoch entweder aus oder nach dem internationalen Anmeldezeitraum veröffentlicht worden ist

"C" Veröffentlichung, die gezeigt hat, dass eine Prioritätsanspruch rechtmäßig erkannt zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechtsverfahren geltenden Veröffentlichung damit verbunden sei oder sie aus einem anderen besonderen Grund abweichen ist (siehe Ausgrün)

"D" Veröffentlichung, die auf eine mündliche Offenlegung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen basiert

"E" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldezeitraum, aber nach dem bestreitbaren Prioritätszeitraum veröffentlicht worden ist

"F" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldezeitraum oder dem Prioritätszeitraum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht identisch, sondern nur zum Verständnis des der Erteilung zugrundeliegenden Prinzips oder der im zugrundeliegenden Theorie angepasst ist

"G" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bearbeitende Eintragung kann nicht aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf untersuchter Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"H" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die bearbeitende Eintragung kann nicht auf untersuchter Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gesetzlich ist

"I" Veröffentlichung, die Mitglied bestimmten Patentrechten ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abschlussdatum des internationalen Recherchierberichts

8.Juli 1998

29/07/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde

Gewandelter Siedlername

Europäisches Patentamt, P. O. Box 8018 Patentamt 2
NL - 2280 HV Leiden
Tel (+31-70) 340-8040, Telex 31 081 400 NL
Fax (+31-70) 340-2016

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentanmeldung gehören

Internat. Anmeldenr.

PCT/EP 98/01060

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgliedern der Patentanmeldung	Datum der Veröffentlichung
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-1993 15-06-1993

BU

Chemical Fragment Cod. s (M3):

01 A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q421
02 F012 F130 J5 JS21 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720
M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561

Polymer Indexing (PS):

<01>

'001 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000;
H0011-R; P1150

'002 018; P0839-R F41 D01 D63

'003 018; P0635-R F70 D01

'004 018; P0862 P0839 F41 F44 D01 D63

'005 018; P1592-R F77 D01

'006 018; H0317

'007 018; H0124-R

'008 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939

Ring Index Numbers: ; 00561; 00561

Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P

9/19/4

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012064218

WPI Acc No: 98-481129/199841

XRAM Acc No: C98-145634

Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation, metallation and electrophilic substitution

Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB)

Inventor: HOEFLER G; SEFKOW M

Number of Countries: 082 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicant No	Kind	Date	Main IPC	Week	
WO 9838192	A1	19980903	WO 98EP1060	A	19980225	C07D-493/04	199841	B
ZA 9801575	A	19981125	ZA 981575	A	19980225	C07D-000/00	199901	

Priority Applications (No Type Date): DE 1007505 A 19970225

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9838192 A1 G 20

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU
CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR
LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM
TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE
IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

ZA 9801575 A 14

Abstract (Basic): WO 9838192 A

Production of a C18,C17-modified epothilone (Ia) comprises subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIa) to: (a) hydrog nation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxid to th C16-alcohol. Also

claimed ar : (A) th production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE
Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00; C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482
H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331
M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903
M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199838

XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for epothilone(s)

Patent Assignee: WEISSJOHANN L A (WEISS-I)

Inventor: GABRIEL T; WEISSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicant	No	Kind	Date	Main IPC	Week	
DE 19701758	A1	19980723	DE 1001758	A	19970120	C07C-069/66	199836	B	

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent	Kind	Lat Pg	Filing Notes	Application	Patent
DE 19701758	A1	7			

Abstract (Basic): DE 19701758 A

?..li pn en dc ab pr

WO 98/38192

and DE 19707505.3

1/1 WPIL - (C) Derwent

PN - WO9838192 A1 19980903 DW1998-41 C07D-493/04 Ger 20p *

AP: 1998WO-EP01060 19980225

DSNW: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

DSRW: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

- ZA9801575 A 19981125 DW1999-01 C07D-000/00 14p

AP: 1998ZA-0001575 19980225

- AU9867249 A 19980918 DW1999-08 C07D-493/04

FD: Based on WO9838192

AP: 1998AU-0067249 19980225

AN - 1998-481129 [41]

DC - B02

AB - WO9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to: (a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected 2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

- USB - Epothilones A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605040. (Dwg. 0/0)

PR - 1997DE-1007505 19970225

Chemical Fragment Codes (M3):

01 A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q421
02 F012 F130 JS J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720
M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000;
H0011-R; P1150
002 018; P0839-R F41 D01 D63
003 018; P0635-R F70 D01
004 018; P0862 P0839 F41 F44 D01 D63
005 018; P1592-R F77 D01
006 018; H0317
007 018; H0124-R
008 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939

Ring Index Numbers: ; 00561; 00561

Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P

9/19/4

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012064218

WPI Acc No: 98-481129/199841

XRAM Acc No: C98-145634

Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation, metallation and electrophilic substitution

Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB)

Inventor: HOEFLER G; SEFKOW M

Number of Countries: 082 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week	
WO 9838192	A1	19980903	WO 98EP1060	A	19980225	C07D-493/04	199841	B
ZA 9801575	A	19981125	ZA 981575	A	19980225	C07D-000/00	199901	

Priority Applications (No Type Date): DE 1007505 A 19970225

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9838192 A1 G 20

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU
CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR
LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM
TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE
IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

ZA 9801575 A 14

Abstract (Basic): WO 9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (Ia) comprises
subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIa) to:
(a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at
the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and
optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also

claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (Ib) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIb) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionaly protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIc) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (Ic) by N-oxidising (IIa) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (Id) by metallating (IIa) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (Ie) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00;

C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02

Chemical Fragment Codes (M2):

*01 D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482
H8 J5 J522 L9 L942 M1 M128 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331
M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903
M904 N164 9841-AQ001-K 9841-AQ001-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQ001-K; 9841-AQ001-P

9/19/5

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199836

XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for epothilone(s)

Patent Assignee: WEISSJOHANN L A (WEISS-I)

Inventor: GABRIEL T; WEISSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 19701758	A1	19980723	DE 1001758	A	19970120	C07C-069/66	199836 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

DE 19701758 A1 7

Abstract (Basic): DE 19701758 A